Aus der medizinischen Universitäts-Klinik zu Freiburg i. Br.
(Prof. Dr. S. I. Thannhauser)

Über einen Fall von

Aleukia splenica

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

Gerda Vorster
aus Freiburg im Breisgau

1934

Buchdruckerei W. Wiemken, Freiburg i. Br., Brombergstraße 15

Referent:
Priv.-Doz. Dr. Krause

Dekan:
Prof. Dr. Möllendorff

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Seit Ehrlichs Untersuchungen über die qualitative und quantitative Zusammensetzung des weißen und roten Blutbildes bei den verschiedenen Erkrankungen ist die genaue Erforschung der Zellzusammensetzung des Blutes zu einer der wichtigsten diagnostischen und prognostischen Untersuchungen der Klinik geworden. So ist es verständlich, daß man im Laufe der letzten Jahrzehnte neue Krankheitsbilder beschrieben findet, bei denen Blutveränderungen nicht nur Symptome wurden, sondern in den Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens gestellt wurden. So faßt z. B. Schultz Fieber, gangränöse Schleimhautveränderungen und andere Infektionserscheinungen bei der Agranulozytose nur als sekundär auf, ursächlich bedingt durch eine spezifische Erkrankung des Knochenmarks. Andere Autoren betrachten das gleiche Krankheitsbild lediglich als eine eigenartige, vielleicht konstitutionell bedingte Reaktion des haematopoetischen Systems auf irgendeinen Infekt. Der Streit der Meinungen über die Selbständigkeit einer Bluterkrankung ist jetzt so wenig abgeschlossen wie je zuvor. Selbst bei einem scharf umrissenen Krankheitsbild wie der Leukaemie ist heute noch nicht sichergestellt, ob sie nicht nur als übersteigerte Reaktion auf infektiös-toxische Beeinflussung aufzufassen ist (Hülse u. a.).

Bei der guten Durchblutung der Organe des haematopoetischen Systems, Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark, ist es selbstverständlich, daß mannigfache Zustände im kreisenden Blut funktionelle Änderungen in diesem System bedingen. Bakterien, Toxine und anorganische Gifte (Phenylhydrazin, Benzol, Pyrodin) gewinnen unter Umständen Einfluß auf die Blutzusammensetzung in quantitativer und qualitativer Beziehung entweder durch Vermehrung oder Verminderung der einzelnen Zellarten. Wenn wir von einigen Infektionskrankheiten absehen, so ist die Zahl der Erkrankungen sehr gering, bei denen wir regelmäßig eine reaktive Verminderung der Blutzellen kennen, doch kommen immer wieder Zustände zur Beobachtung mit schwerer Leukopenie bei Krankheitsbildern, die bei anderen Patienten mit Leukozytose oder mindestens mit normalen Leukozytenwerten verlaufen. Die Deutung der Krankheitsbilder mit hochgradiger Leukopenie ist oft außerordentlich schwierig. Die genaue Anamnese ergibt

in solchen Fällen häufig eine vorausgehende Dauerschädigung durch einen chronischen Infekt, zuweilen auch Störungen endokriner Natur (Friedemann).

Wenn im Folgenden die Krankheitsgeschichte eines an der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg (Prof. Dr. S. I. Thannhauser) beobachteten Falles näher beschrieben wird, so geschieht das deshalb, weil es hier möglich war, aetiologische und pathogenetische Zusammenhänge wahrscheinlich zu machen, die zwischen einem chronischen Infekt und einer sich später entwickelnden tödlich verlaufenden Blutkrankheit bestanden.

Paul F., Vorarbeiter, 35 Jahre alt.

Vorgeschichte: Eltern und 7 Geschwister gesund, ein Bruder klein gestorben. Ehefrau und ein Kind gesund.

Eigene Vorgeschichte: Patient weiß sich außer einer Diphtherie als Kind keiner Erkrankung zu erinnern bis zum Krieg. 1917 geriet er in russische Gefangenschaft und erkrankte in Südrußland mit Durchfällen und hohem Fieber. Damals wurde im Feldlazarett Typhus festgestellt. Einer Schutzimpfung gegen Typhus hatte er sich stets entzogen. Später war er völlig gesund. Er arbeitete als Vorarbeiter in einem Messingwerk.

Vor dreiviertel Jahren machte er eine Grippe durch, von der er sich nicht recht erholen konnte, doch hat er seine Arbeit wieder aufgenommen. Es fiel ihm auf, daß er während der Arbeit, ohne daß er sich besonders anstrengte, sehr leicht schwitzte, daß er immer wieder leichte Schwindelanfälle bekam, daß er sich dauernd abgeschlagen fühlte trotz ausreichenden Schlafes. Der Umgebung des Patienten war aufgefallen, daß seine Hautfarbe blaß-gelb geworden war. In den letzten Wochen traten Kopfschmerzen auf, besonders früh nach dem Aufstehen, und zuweilen Ohrensausen, außerdem klagte er über Kurzatmigkeit bei geringster Anstrengung und über fast dauernd bestehendes Herzklopfen. Seit mehreren Wochen besteht ein dauerndes Druckgefühl im linken Oberbauch, unabhängig von der Art der Mahlzeit und Tageszeit. Deshalb suchte er seinen Arzt auf, der wegen Verdachtes auf eine Blutkrankheit ihm sofortige Einweisung in die Klinik anordnete.

Wasserlassen o. B. Stuhl o. B. Infectio venerea negatur, Alkohol- und Nikotinabusus negantur.

Befund: 1,82 m großer, 78 kg schwerer, sehr kräftig gebauter Mann mit gut entwickeltem Fettpolster und blasser, fahlgelblicher Gesichtsfarbe. Gesichtshaut leicht gedunsen, sonst nirgends Oedeme, keine Exantheme. Halslymphknoten, überhaupt irgendwelche Drüsen nicht vergrößert tastbar.

Kopf: Keine Klopf- und Druckempfindlichkeit. Pupillen reagieren gut auf Licht und Convergenz. Zunge feucht, nicht belegt, Mundschleimhaut und Tonsillen ohne krankhafte Veränderungen.

Hals: Mäßig große Struma.

Brust: Gut gewölbt, epigastrischer Winkel 90°, Supra- und Infraclaviculargruben gut ausgefüllt.

Lungen: Grenzen an normaler Stelle, gut verschieblich. Klopfschall überall voll, Atemgeräusch vesiculär, ohne Nebengeräusche.

Herz: Rechte Grenze 4 cm, linke 8 cm von der Mittellinie, Töne rein und regelmäßig.

Puls: Gut gefüllt, 68 in der Ruhe, kehrt nach Belastung (Kniebeugen) erst nach 5 Minuten zur Norm zurück.

Blutdruck: 115/65 mm Hg.

Bauch: Nicht aufgetrieben, Nabel nicht verstrichen, leicht eindrückbar, nirgends schmerzhaft.

Milz als derber Tumor handbreit unter dem Rippenbogen zu tasten, mit der Atmung gut verschieblich.

Leber ein Querfinger unterhalb des Rippenbogens zu tasten, von mittlerer Konsistenz, ohne nachweisbare Höckerung, nicht schmerzhaft.

Extremitäten: o. B.

Zentralnervensystem: Reflexe lebhaft, keine pathologischen Reflexe, keine Sensibilitätsstörungen. Keine Knochenklopfempfindlichkeit.

Urin: Kein Albumen, Urobilinogen in der Kälte negativ, in der Wärme positiv, im Sediment vereinzelte Leukozyten und Epithelien. Zucker negativ.

Temperatur: 37,2.

Stuhl: Normal gefärbt, kein Blut, keine Wurmeier.

Blutbild: Erythrozyten 2,4 Millionen, Haemoglobin 45%, Färbeindex 0,9, Leukozyten 700! Segmentkernige 10%, Stabkernige 4%, Lymphozyten 84%. Keine Polychromasie, keine Hyperchromasie, keine kernhaltigen roten Blutkörperchen.

Thrombozyten 13800!

Gerinnungszeit 6 Minuten.

Blutungszeit nicht verlängert.

Senkungszeit 14 Minuten. (Linzenmaier)

Rumpel-Leede negativ.

Widal auf Typhus 1:160 positiv.

Verlauf:

Trotz des außerordentlich schweren Blutbefundes war Patient in den ersten Tagen schwer zu bewegen, in der Klinik zu bleiben. Schon in der zweiten Krankheitswoche verschlechterte sich der Zustand. Am 8. Tage Bluttransfusion von 430 ccm, nachdem bis dahin Leberpräparate intramusculär und per os gegeben wurden. Die Temperatur, die bis zu dieser Zeit rektal 37,3 nie überschritten hatte, stieg nach der Transfusion und blieb von da an dauernd erhöht. Besserung des Gesamtzustandes brachte die Transfusion nicht. Patient fühlte sich abgeschlagen, schlief fast den ganzen Tag und wurde zusehends apathischer. Der Appetit ließ nach, Erythrozyten- und Haemoglobinzahlen sanken stetig (siehe Tabelle).

Datum	Hgb.	Rote	F. I.	Weiße	Sgm.	Stab.	Eo.	Baso.	Lympho.	Mono
14. 6.	45	2,4	0,9	700	10	4	—	—	84	—
16. 6.	45	2,4	0,9	400	—	—	—	—	—	—
20. 6.	Transfusion									
26. 6.	44	1,9	1,1	450	21	6	1	—	61	11
27. 6.	1. Bestrahlung (Röntgen)									
2. 7.	50	2,2	1,1	400	21,5	1,5	0,5	0,5	67,5	9
3. 7.	2. Bestrahlung									
8. 7.	45	1,9	1,1	500	18	7	—	—	75	
13. 7.				700	32	4	4	—	56	4
	Adrenalin									
		nach 10'		800						
		nach 20'		600	8	4	—	—	76	12
		nach 40'		600	21	11	1	—	65	2
		nach 60'		600	50	6	1	—	43	
14. 7.				300						
	Pyrifer									Temp.
	14.30 Uhr									37,6
	15.30 Uhr									38,1
				450						38,5
	16.00 Uhr			550						39,1
				600						39,6
	18.30 Uhr			300						38,9
	20.00 Uhr			600						
16. 7.	30	1,5	1,0	400						
20. 7.	27	1,9	0,7	350						
23. 7.										
27. 7.	31	1,4	1,1	700						
1. 8.	20	0,8	1,2	500						

Anisozytose, Poikilozytose

Thrombozyten: 26. 6. 13700 16. 7. 63000

Auffallenderweise blieben sogar auf starke Reize, wie subkutane Adrenalin-Injektion und Pyrifer die Leukozytenzahlen unverändert.

Reizbestrahlung der langen Röhrenknochen nach Friedemann blieben ohne Erfolg, schließlich wurde dem Patienten zur Milzexstirpation geraten, zu der er sich jedoch nicht entschließen konnte. Von der vierten Woche des Klinikaufenthaltes an entwickelte sich eine ulceröse fötide Stomatitis und Gingivitis ohne Blutungsneigung, überhaupt konnten in der ganzen Zeit der Klinikbeobachtung für eine haemorrhagische Diathese keine Anhaltspunkte gefunden werden.

Von der sechsten Woche der Beobachtung ab entwickelten sich septische Temperaturen mit abendlichen Zacken bis zu 39,8. Auch traten im Harn Spuren von Albumen und kältepositive Urobilinogenreaktion auf. Wegen der zunehmenden Dyspnoe bei schwerster Anaemie wurde am 1. August eine Transfusion von 500 ccm vorgenommen, die jedoch nur wenige Stunden Erleichterung brachte. In der folgenden Nacht stieg die Pulszahl auf 130, Radialispuls wurde inaequal, und unter den Zeichen der Kreislaufschwäche trat der Exitus am 2. VIII. ein.

Klinische Diagnose: Zustand nach Typhus abdominalis, Aleukia splenica. Stomatitis und Gingivitis ulcerosa.

Todesursache: Kreislaufinsuffizienz bei schwerster Anaemie.

Differentialdiagnose: Es kamen bei der Betrachtung des Krankheitsbildes aleukaemische Myelose, aleukaemische Lymphadenose, Lymphogranulomatose der Milz und mesenterialen Lymphknoten, Panmyelophthise, Agranulozytose, thrombophlebitischer Milztumor, Morbus Banti und eine kryptogenetische Sepsis in Frage.

Gegen aleukaemische Myelose, die diesem Bild außerordentlich ähnlich sein kann, sprach das absolute Fehlen jugendlicher Granulozyten, (Naegeli) — die nicht einmal durch stärkste Reize (Adrenalin und Pyrifer) provoziert werden konnten — bei gleichzeitiger relativer Lymphocytose. Auch das so häufige Symptom der Knochenklopfempfindlichkeit wurde vermißt.

Wie schwer oft die Aleukie von der aleukaemischen Lymphadenose klinisch zu unterscheiden ist, spricht Hirschfeld aus: Daß in Fällen „ohne charakteristischen Blutbefund eine Differentialdiagnose gegenüber anderen Splenomegalien zuweilen kaum möglich ist." Ein Beispiel dafür ist auch jener Fall von Büttner und Schmidt, der sich klinisch einzig durch minimale Drüsenschwellungen von unserem Fall unterscheidet. Gelegentlich kann die Lymphadenose als lienale Form ganz ohne Drüsenschwellungen vorkommen, doch sind in diesen Fällen die Lymphozyten nicht so extrem vermindert wie in unserem. Auch sind meist irgendwelche pathologischen Lymphozytenformen nachzuweisen, die in unserem Falle völlig fehlten.

Auch eine isolierte Lymphogranulomatose der Milz und mesenterialen Lymphknoten kam bei dem klinischen Bild in Betracht, jedoch das Fehlen der Eosinophilen, die Lymphozytose, die erst im letzten Stadium der Krankheit sich entwickelnden fieberhaften Temperaturen ließen sie mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen. (Hirschfeld, Kast und Gütig).

Bei Panmyelophthise (Aleukia haemorrhagica Frank) wird der Milztumor vermißt, während eine haemorrhagische Diathese stark ausgeprägt ist.

Agranulocytose verläuft ohne Anaemie und Thrombopenie.

Für einen thrombophlebitischen Milztumor fehlten jegliche anamnestischen Hinweise. Auch von dem so häufigen Symptom der Magen-Darm-Blutungen wurde nichts beobachtet. Immerhin ist er klinisch von „anderen Splenomegalien schwer mit Sicherheit zu trennen" (Gutzeit).

Gegen die Annahme eines Morbus Banti sprach vor allem das Fehlen irgendwelcher Hinweise auf eine Leberschädigung, des Ikterus, des Ascites, auch pflegen die Leukozyten nicht so hochgradig vermindert zu sein.

Schließlich ist noch an eine aleukozytäre Sepsis zu denken, deren Abgrenzung gegenüber Aleukie oft außerordentlich schwer ist. Immerhin ist es unwahrscheinlich, daß eine Sepsis Allgemeinerscheinungen macht — Albuminurie, Urobilinogenurie — ohne gleichzeitige Temperatursteigerungen, die bei unseren Patienten bis wenige Wochen vor dem Ende fehlten. Außerdem betont Letterer, daß bei der aleukozytären Sepsis „das lymphatische System und auch Milz und Leber nie vergrößert gefunden werden."

Sektion (Aschoff):

Am auffälligsten ist die Milz, die 25×16×6 cm groß ist und 1800 gr schwer, hart, kleine Nebenmilz. Auch die Leber ist groß und schwer, sie zeigt auf dem Schnitt eine auffallend große Läppchenzeichnung mit roten, leicht gelblichen Zentren, erinnert an Muskatnußleber. Die Lymphknoten der Leberpforte sind leicht gerötet und vergrößert. Die Lymphknoten des Mesenteriums sind nicht geschwollen, auch die Halslymphknoten nicht, obgleich der Hals auffallend dick ist, was wohl teilweise von der stark vergrößerten, sehr kolloidreichen, mit kirschkerngroßen Knoten durchsetzten Schilddrüse herrührt.

Das Knochenmark des Sternum ist dunkelrot, nur hier und da grau gefleckt. Der Oberschenkel zeigt auf dem Längsdurchschnitt im distalen Teil vorwiegend unverändertes Fettmark. Im mittleren und proximalen Abschnitt sieht man ganz dunkelrote, ausgedehnte Herdbildungen, innerhalb deren grau-rötliche Partien zu sehen sind.

Im Dünndarm findet sich nichts, was auf einen Typhus hinweist. Die Payrschen Plaques treten gar nicht hervor, nirgends pigmentierte Narben, dagegen zeigt die Dickdarmschleimhaut im Anfangsteil eine große Anzahl etwa linsengroßer, etwas schwärzlicher Flecke, die aber keine richtige Vernarbung aufweisen, immerhin als alte Blutungsherde aufgefaßt werden müssen und an abgelaufenen Colontyphus denken lassen. In der Magenschleimhaut zahlreiche kleinste Blutpunkte. In der Bauch- wie in der Brusthöhle und in dem Herzbeutel findet sich etwas se-

röse, leicht rötliche Flüssigkeit. Das Herz ist gleichmäßig stark vergrößert, auffallend blaß, mit auffallend dünnflüssigem Blut gefüllt. Am hinteren Mitralsegel ganz weiche warzige Auflagerungen, auch an den anderen Klappen hier und da feinkörnige Auflagerungen. Die Lunge ist außerordentlich reich an Flüssigkeit, auf der Schnittfläche sehr rot, rechts unten Primärkomplex. In den Bronchien glasig-zäher Schleim. Zunge gelblich belegt, Oedem der hinteren Rachenwand, keine besondere Lakunenbildung, mehr schwielenartige Verdickung und deutliche stark stinkende Lacunarpfröpfe. Auffallend starke Verkalkung des Schildknorpels und der Trachealringe. Retroperitoneales Fettgewebe oedematös, Nebennieren: oedematöse Rinde, undeutliche gelbe Fleckung, schmale Marksubstanz. Rechte Niere sehr groß, kleine infarktähnliche Herde.

Histologischer Befund: Im histologischen Schnitt zeigt die Milz vor allem ein fast völliges Verschwinden der Lymphknötchen. An Stelle deren ist das trabeculäre und peritrabeculäre Gewebe mit einem Gemisch klein- und großkerniger lymphoidzelliger Elemente, dann aber auch fibroblastischer und reticuloendothelialer Elemente durchsetzt. Der auffallendste Befund ist aber das Auftreten von richtigen Megakaryozyten in diesem Zellgemisch. Diese Zellgemische sind von roten Blutkörperchen durchsetzt. Sie gehen ohne scharfe Grenze in das eigentliche Pulpagewebe über. Die gewöhnliche Anordnung des Pulpagewebes ist nicht wieder zu erkennen, wenigstens lassen sich die Sinus nicht scharf abgrenzen, während die arteriellen Kapillaren recht deutlich sind. Das Zellmaterial der Pulpa besteht aus roten Blutkörperchen, unter denen sich verhältnismäßig zahlreiche kernhaltige Elemente finden, auch treten flächenförmig myeloische Elemente auf, auch vereinzelte Plasmazellen sind zu sehen. Sehr reichlich sieht man Elemente mit Kerntrümmern, was auf einen Untergang der Zellen im Milzgewebe hindeutet. Man kann die ganze Umwandlung nicht anders als myeloblastische bezeichnen, wobei allerdings vorwiegend Erythroblasten und Megacaryozyten in den Vordergrund treten, während andere Elemente, vor allem Myelozyten kaum zu finden sind. Eine richtige Ausreifung der Elemente hat zweifellos nicht stattgefunden, auch im Oxydasepräparat kann man von einer wirklichen myeloischen Umwandlung im Sinne vorwiegender Myelozytenbildung nicht reden.

Vorläufige Schnitte haben nichts von Pigmentbildung in der Milz ergeben, auch von Malariapigment konnte nichts gefunden werden. Nur in den Trabekeln findet sich spärlich Haemosiderin. Abklatschpräparate der Milzschnittfläche zeigen vorwiegend große monozytenähnliche Elemente und vereinzelte neutrophile Leukozyten, nichts von Eosinophilen. Die Leber zeigt im periportalen Bindegewebe eine geringe lymphozytoide Infiltration, ganz spärliches feinkörniges gelbes Pigment in den Läppchenzentren. Die Kupffer'schen Sternzellen treten kaum hervor, von parasitären Einlagerungen, wie beim Kala Azar, ist nichts zu finden. Hier und da beteiligen sie sich bei der Pigmentspeicherung durch Aufnahme von Pigment aus untergehenden Leberzellen. Im Zentrum finden sich nämlich stärkere Stauungsatrophie mit Untergang von Leberzellen und stärkerer Leukozytenanhäufung, doch erinnert nichts an das Bild der perniciösen Anaemie und ihre Haemosiderose.

In der Nebenmilz, die eine bessere Konservierung bestimmter Blutelemente zeigt, läßt sich viel deutlicher als in der Hauptmilz eine sehr starke Phagozytose der roten Blutkörperchen nachweisen. Auffallenderweise sind diese phagozytierten Elemente besser erhalten als das frei liegende Blut. In dieser Milz treten Haufen von Myeloblasten besser hervor. Auch sind die venösen Sinus hier ganz gut zu erkennen. Im übrigen ist die Verwischung der Struktur ganz ähnlich wie in der anderen Milz, sehr reichlich Megakaryozyten in allen Stadien unvollkommener Entwicklung.

Im Herzmuskel keine zelligen Infiltrate. Die endocarditische Auflagerung an der Mitralis ist ganz frisch, besteht fast nur aus Blutplättchen mit Fibrin und Leukozyteneinlagerungen. Eine Organisation hat noch nicht stattgefunden. Mikroorganismen wie bei Endocarditis ulcerosa sind nicht zu finden.

In der Lunge das Bild des Stauungsoedems, in den Lungenkapillaren reichlich rote Blutkörperchen. Riesenkernembolien in den Lungenkapillaren. Keine eigentliche Pneumonie, in den Oberlappengebieten nur Hyperaemie, aber kein Oedem, das pleurale Lymphknötchen zeigt ausgesprochene Anthrakose, aber nichts von Tuberkulose.

In der Niere keine Veränderungen der Glomeruli, etwa im Sinne einer Endocarditis lenta, die Hauptstücke sind erweitert und mit Eiweißmassen gefüllt. Die kleine blasse Stelle in der Niere ist ein ganz frischer kleiner Infarkt, dessen leukozytäre Randreaktion im Oxydasepräparat sehr gut herauskommt.

In der Nebenniere, deren Rinde sehr wenig Lipoid enthält, nichts von myeloischer Reaktion.

Auch an den Lymphknötchen des Mastdarms nichts von myeloischer Reaktion. Im Oxydasepräparat nichts von leukozytärer Reizung der Dickdarmschleimhaut. Die Lymphknoten der Leberpforte zeigen keine krankhaften Veränderungen. Gewöhnliches Lymphozytenbild.

Der mesenteriale Lymphknoten zeigt eine mäßige Hyperplasie, besonders im Gebiet der Randsinus, mit Blutungen desselben und ausgesprochener Phagozytose der roten Blutkörperchen.

Achsellymphknoten ohne Veränderungen.

Sehr auffallend ist das Untersuchungsergebnis eines Gerinnsels aus dem Sinus longitudinalis: Hier fehlen in der Speckhaut vollständig die Leukozyten. In mit Sudan gefärbten Schnittpräparaten des verlängerten Marks wird nichts von einer Encephalitis beobachtet. Auch an den sonst untersuchten Schnitten des Gehirns und Rückenmarks läßt sich nichts von Veränderungen nachweisen, ebensowenig im Oxydasepräparat.

Die histologische Untersuchung des Knochenmarks des Oberschenkels an den tiefroten Partien läßt erkennen, daß es sich hier im wesentlichen um Blutungen handelt. Aber inmitten dieser Blutungen findet man ein typisches myeloisches Gewebe, und zwar einmal Myeloblasten und Myelozyten, darunter auch eosinophile Myelozyten, ferner große Haufen von kernhaltigen Erythroblasten, zum Teil mit vorgeschrittener Kerndegeneration. Ferner Megakaryozyten. Aber alles das befindet sich nicht in der regelmäßigen Anordnung, wie in einem normalen Knochenmark. Vielleicht trägt die Blutung an dieser weitgehenden Zerstreuung Schuld. In den Reticulumzellen, soweit sie überhaupt erkennbar sind, finden sich reichlich feinkörnige gelbe Pigmentmassen.

In dem Knochenmark des Sternums große Mengen von Myeloblasten, Knochenmarksriesenzellen, Erythroblasten und lymphozytenähnliche Zellen. Unter den kernhaltigen roten Blutkörperchen fallen auch auffallend große Blutkörperchen, wie Megaloblasten auf. An dem Knochen selbst ist nichts zu sehen. Das Knochenmark enthält nur hier und da etwas Fett.

Im Wirbelkörper finden sich massenhaft protoplasmareiche Elemente, die zum Teil wie Myeloblasten, zum Teil wie Megakaryoblasten aussehen. Diese letzteren färben sich ähnlich wie Megaloblasten in ihrem Zelleib rötlich, so daß oft die Unterscheidung zwischen Megakaryoblasten und Megaloblasten zweifelhaft wird. Bei der Giemsafärbung lassen sich noch ziemlich viele granulozytäre Elemente im Knochenmark nachweisen.

Epikrise: Ein 35jähriger Mann mit Typhus in der Anamnese erkrankt unter Allgemeinerscheinungen. Objektiv werden eine Milzvergrößerung, eine sekundäre Anaemie mit extremer Leukopenie und relativer Lymphozytose festgestellt. Auch durch Adrenalin und Pyrifer wird keine Leukozytenausschwemmung provoziert. Die Widal'sche Agglutinationsprobe ist positiv. Im weiteren Verlauf febrile bis septische Temperaturen bei gleichzeitigem Bestehen einer ulcerösen Stomatitis und Gingivitis. Therapeutische Maßnahmen in Form von Leberzufuhr, Bluttransfusion, Röntgenreizbestrahlung der Röhrenknochen, Reizkörperbehandlung bleiben ohne jeden Erfolg, so daß der Exitus in der achten Krankheitswoche eintritt.

Die klinische Diagnose Aleukia splenica wird im wesentlichen durch den pathologisch-anatomischen Befund bestätigt, auffallend ist, außer dem erwarteten Milztumor und den Darmveränderungen, die als Zeichen eines abgelaufenen Colontyphus gedeutet werden, daß sich im Gegensatz zum klinischen Befund Zeichen von haemorrhagischer Diathese finden. Bemerkenswert ist, daß im histologischen Bild einerseits eine Wucherung von Reticuleondothelien und Makrophagen in der Milz zu sehen ist, andererseits nicht nur im Knochenmark, sondern auch in der Milz und Nebenmilz Neubildungsherde aller Zellarten zu finden sind.

Der Begriff der Aleukia splenica ist von Frank festgelegt worden als ein Krankheitsbild, das von den übrigen Formen der „aplastischen Anaemie" scharf zu unterscheiden ist. Der Ausdruck „aplastische Anaemie" stammt von Ehrlich, der ein Krankheitsbild mit aregeneratorischer Anämie, Leukopenie, relativer Lymphozytose und haemorrhagischer Diathese beschrieben hat. Nach ihm entstand eine große Literatur über das Krankheitsbild, das ganz verschieden beurteilt und entsprechend verschieden benannt wurde. So sprach Pappen-

heim von asthenischer Anaemie, Herz und Hirschfeld von aregeneratorischer, Türck von aplastischer haemolytischer Anaemie.

Frank ist der Meinung, daß in diesen Bezeichnungen das Wesen der Erkrankung nicht ausgedrückt ist. Er schlägt den Namen Aleukia haemorrhagica vor, indem er die beiden Kardinalsymptome erfaßt. Nach seiner Ansicht handelt es sich nicht um eine sekundäre Erschöpfung der Blutregenerationsfähigkeit, auch nicht um gesteigerte Haemolyse, sondern um eine primäre „Phthise", eine Ausrottung der aktuellen, Erstickung der potentiellen Bildungsherde. Er spricht von „Panmyelophthise." Während die meisten der früheren Autoren in der Anaemie das führende Symptom erblickten, betont Frank die Wichtigkeit der Aleukie. Nach seiner Auffassung beruht die Anaemie auf der haemorrhagischen Diathese, die auf die Thrombopenie zurückzuführen ist, auf dem physiologischen Untergang der Erythrozyten, die allmählich immer weniger durch neue ersetzt werden, und erst zuletzt auf toxischer Schädigung der Erythrozyten.

Die Aleukie hingegen beruht auf einer Leukotoxikose, (im Gegensatz zur Erythrotoxikose bei der Perniciosa) einer Vernichtung aller myeloischen Elemente, die offenbar früher und stärker geschädigt sind als der Erythrozytenapparat. Während manche Autoren (Türck und Helly, 1907, unter vielen neueren Autoren z. B. Georgopoulos) die Ursache für den Granulozytenschwund und die Anaemie auf die Wirkung des septischen Infektes zurückführen zu müssen glaubten, der bei dieser Erkrankung fast stets anzutreffen ist, betont Frank, daß diese septischen Vorgänge erst durch den Leukozytenschwund und die daraus resultierende mangelhafte Abwehrfähigkeit des Organismus bedingt sind. Auch Letterer äußert diese Auffassung, für die u. a. auch die Fälle von Thums sprechen. Für die Bestätigung dieser Ansicht sind die Versuche von Kleeberg sehr wesentlich, der nachweisen konnte, daß Serum ohne Leukozyten widerstandslos ist gegen Mikroorganismen.

Gegen die andere Auffassung wendet Frank vor allem ein, daß im Blutbild dieser Kranken niemals ein Zeichen der Reizung, niemals eine Linksverschiebung der Atrophie vorausgehe. Dieses Krankheitsbild ist die Reaktion des haematopoetischen Apparates auf verschiedene Gifte. Sehr oft bleibt die Ursache unaufgeklärt, doch kennt man einige Noxen, die diese Erkrankung auslösen können. Zu diesen gehört vor allem das Benzol, das Salvarsan und die Einwirkung der Röntgenstrahlen.

Nach Franks Auffassung (im Gegensatz zu anderen, z. B. Morawitz) nehmen letztere eine Sonderstellung ein, indem sie offenbar nicht oder nur bei dauernder Einwirkung in großen Dosen direkt das Knochenmark schädigen, sondern durch Einwirkung auf die Milz ein Leukotoxin mobilisieren. Für diese Annahme spricht vor allem die Wirkung der Milzbestrahlung bei der Leukaemie, die gelegentlich dabei in eine Aleukie übergehen kann (Frank, Decastello).

Ähnlich dieser Art der Wirkung versteht Frank das Bild der Aleukia splenica. Hat man bei der Aleukia haemorrhagica den Eindruck, daß das Knochenmark direkt auf die Noxe reagiert (primäre Myelotoxikose Franks), so scheint bei der Aleukia splenica die Milz der Hauptsitz der Erkrankung zu sein. Scheinbar kommt es unter ihrer Wirkung zu einer Veränderung des blutbildenden Gewebes, im Sinne einer „Entdifferenzierung." Frank geht bei dieser Auffassung von der Vorstellung aus, daß das reticuloendotheliale System unter der Wirkung eines myeloblastischen und eines diesem entgegenwirkenden „makrophagen"-bildenden Reizes steht, die sich im gesunden Organismus das Gleichgewicht halten. Bei Übertreibung eines dieser Reize können alle Glieder des Systems einerseits sich myeloisch differenzieren: Myelose, andererseits die monocytär-makrophagische Richtung einschlagen: Aleukia splenica.

Dieses Bild kann entstehen z. B. als Reaktion auf die Wirkung des Erregers der indischen Kala Azar. Eine gleichsinnige Erkrankung ist wahrscheinlich die Lymphogranulomatose der Milz und mesenterialen Lymphknoten und der Typhus, „das Schulbeispiel einer akuten Hypoleukia splenomeseraica" (Frank). Die Leukopenie und hämorrhagische Diathese des schweren Typhus kommt nach Franks Auffassung durch eine Wirkung des Typhustoxins auf die Milz zustande, die zu einer Pulpahyperplasie und auf „hormonalem" Wege zu einer Hemmung des Knochenmarks führt.

Diese „hormonale" Wirkung der Milz auf das Knochenmark ist oft erörtert. So spricht z. B. Nägeli aus, daß eine Hyperfunktion der Milz alle Teilfunktionen des Knochenmarks hemmt, und Hirschfeld will die Entstehung der Vaquezschen Polycythämie auf eine Unterfunktion der Milz zurückführen.

Die Vorstellung liegt nahe, daß ein derartiger Milztumor in vereinzelten Fällen latent bleiben kann, wenn der Typhus klinisch geheilt ist, und eines Tages, durch irgendeine Ursache ausgelöst, seine markvernichtende Wirkung entfalten und schließlich zu völliger Hemmung der Myeloplastik führen kann.

Als ein derartiges Bild möchten wir unseren Fall auffassen. Der Patient machte im Krieg einen Infekt durch, der als Typhus angesehen wurde. Wir erwogen die Möglichkeit, daß es eine Kala Azar gewesen, sie ließ sich klinisch nicht mit Sicherheit ausschließen. Für Typhus sprach jedoch das Ergebnis der Widalschen Agglutinationsprobe, da er ausdrücklich betont, sich den Impfungen stets entzogen zu haben. Ob die Grippe, die er vor einigen Wochen durchmachte, ein begünstigendes bezw. das auslösende Moment zur Entwicklung der jetzigen Erscheinungen gewesen ist, lassen wir dahingestellt. Nägeli rechnet sie zu den Noxen, unter deren Einwirkung es zu einer Leukopenie durch „quantitative Hemmung der Zellbildung" kommt. Auch Letterer nimmt in seinem Fall von aleukozytärer Sepsis, in dem Grippe und Masern der Erkrankung vorausgingen, an, daß diese „die leukopoetischen Funktionen des Knochenmarks nicht unbeeinflußt gelassen haben."

Der histologische Befund, der reichlich Elemente (mit Kerntrümmern — Makrophagen — und Fibroblasten ergab, zeigt eine auffallende Übereinstimmung mit der Beschreibung, die Frank nach den Untersuchungen von Gauckler gibt. Auffallend sind die Herde von Myeloblasten und Megakaryozyten, umsomehr als man nach dem klinischen Befund gerade ein völliges Fehlen dieser Elemente hätte erwarten müssen. Immerhin sind sie nicht sehr zahlreich und wohl als letzte „Regenerationsbemühungen" aufzufassen. Hierin, wie vor allem in dem Befund von myeloblastischem Gewebe im Knochenmark, könnte man eine Bestätigung der Annahme Franks (u.a.) sehen, daß die Zellen unter dem Einfluß der Milz die Fähigkeit verloren haben, auszureifen. Zu erwähnen ist dabei, daß auch Jagic von der „mangelhaften Ausreifung der Myeloblasten" beim Typhus spricht.

In neuerer Zeit äußerte Gutzeit sich zu dem Bild der Frankschen Hypoleukia splenica. Er nimmt an, daß in allen derartigen Fällen die blut-zerstörende Wirkung der Milz abnorm gesteigert ist, also die Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten in der Milz selbst vermehrt zugrunde gehen. Den Zellschwund im Knochenmark, der „gelegentlich" bei diesen Erkrankungen gefunden wird, versteht er im Sinne einer Knochenmarkserschöpfung. Über die Gründe zu diesem vermehrten Zelluntergang kann man nach seiner Ansicht bis jetzt nur Vermutungen äußern. Damit wird also die ganze Erkrankung bedingt durch den Zelltod in der Milz. Wir sind der Meinung, daß in unserem Fall diese Ansicht durch den pathologisch-anatomischen Befund nicht gestützt wird, da die

histologische Untersuchung eine schwere Alteration des Knochenmarks zeigt. Wenn tatsächlich die Milz nur Untergangsstätte wäre, so müßte man lediglich ein reaktives oder aber ein völlig zellarmes, erschöpftes Knochenmark erwarten. In unserem Falle ist die normale Anordnung des Knochenmarks vollständig gestört, eine weitgehende Desorganisation hat sich entwickelt als Zeichen schwerster Schädigung.

Wir folgen also der Meinung von Frank und sehen in der Milz vor allem die Ursprungsstelle für eine schädigende Wirkung auf das Knochenmark. Die anatomischen und funktionellen Abweichungen in der Milz aber beruhen mit großer Wahrscheinlichkeit auf dem chronischen Infekt (Typhus).

Von diesem Standpunkt aus haben wir damals zur Milzexstirpation dringend geraten. Die Erfolge der Milzexstirpation, von denen in der Literatur berichtet wird, rechtfertigten unseren Rat. In neuester Zeit sind sie von Brugsch, Hegler, Schilling und Nissen bestätigt worden. Leider konnte die Operation durch den Widerstand des Patienten nicht ausgeführt werden. Rückblickend scheint es uns durchaus möglich, daß damit ein Umschwung im Krankheitsverlauf hätte erzielt werden können.

Zusammenfassung

Ein 35jähriger Mann, der einige Jahre zuvor einen Typhus durchmachte, erkrankt mit einem großen Milztumor, extremer Leukopenie und progredienter Anaemie bei qualitativ völlig normalem Blutbild. Therapeutische Maßnahmen bleiben ohne Erfolg, der Exitus tritt nach einigen Wochen ein. Bei der Sektion finden sich außer dem Milztumor Zeichen von haemorrhagischer Diathese und Darmveränderungen, die als alte Thyphusnarben gedeutet werden. Mikroskopisch zeigt die Milz eine Wucherung der Retikulumzellen, reichlich Makrophagen und Fibroblasten, außerdem myeloide Herde. Im Knochenmark findet sich eine völlige Auflösung der normalen Struktur, auch hier myeloides Gewebe.

An Hand dieses Krankheitsbildes, das als Aleukia splenica auf dem Boden eines typhösen Milztumors gedeutet wird, werden die aus der Literatur bekannten Theorien zur Entwicklung dieses Krankheitsbildes besprochen.

Literatur

Brugsch:	Fol. haem. Bd. 46, 1932.
Büttner und Schmidt:	Klin. Wschr. 1930, 51.
Decastello:	Fol. haem. Arch., Bd. 30.
Ehrlich:	Charité Annalen, Bd. 13, 1886.
Eppinger:	Die hepatolienalen Erkrankungen, 1920.
Frank:	Aleukia haemorrhagica. Berl. klin. Wschr. 1915, 37, 41.
Frank:	in Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Herausg. von Schittenhelm, Bd. 2, 1925.
Frank:	Aleukia splenica (splenogene Myelotoxikose 1 und 2) Berl. klin. Wschr. 1916, 21, 1917, 24.
Fuld:	Dtsch. Arch. f. klin. Med. 170, 1 und 2.
Friedemann:	Dtsch. med. Wschr. 1930, 947.
Georgopoulos:	Dtsch. Arch. f. klin. Med. 170.
Gauckler:	zit. nach Frank in Handb. d. Blutkr. (Schittenhelm).
Gutzeit:	Med. Klin. 1930, 45.
Hegler:	Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden, 1930.
Herz:	Wien. klin. Wschr. 1907, 6.
Hirschfeld:	in Spezielle Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten, Bd. VIII, Blutkrankheiten.
Hülse:	Dtsch. Arch. f. klin. Med. 170.
Jagic:	Wien. klin. Wschr. 1926, 49.
Kast und Gütig:	Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 80, 1904.
Kaznelson:	Dtsch. med. Wschr. 1918, 5.
Kleeberg:	Verh. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1930, 947.
Kurpjuweit:	Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 82, 1905.
Letterer:	Fol. haem. 39, 1929.
Morawitz:	in Handb. d. inn. Med., Bergmann und Staehelin, Berlin 1926.
Nägeli:	Blutkrankheiten, IV. Auflage 1923.
Nissen und Schilling:	Klin. Wschr. II., 1932.
Pappenheim:	Fol. haem. Bd. 12. (Ref.)
Schilling und Nissen:	(s. o.)
Schultz:	Dtsch. med. Wschr. 1922, 44.
Thums:	Zschr. f. klin. Med. 116, 1931.
Türck:	Wien. klin. Wschr. 1907, 6.

Lebenslauf

Am 20. Juni 1906 wurde ich in Vohwinkel als Tochter des Chemikers Dr. Walter Vorster geboren. Das Abiturientenexamen machte ich in der gymnasialen Studienanstalt in Köln. Nachdem ich zunächst drei Semester Philologie studiert hatte, begann ich Ostern 1927 mit dem Medizinstudium in München. Das Physikum machte ich im Sommer 1929 in Freiburg i. Br. Die klinischen Semester verbrachte ich in München, Wien und Freiburg, wo ich im Dezember 1932 das Staatsexamen bestand. Während des praktischen Jahres arbeitete ich an der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Westend in Berlin (Prof. Dr. Umber) sowie des Hildegardkrankenhauses (Dr. Fähndrich). Im Oktober 1933 verheiratete ich mich mit dem Medizinalpraktikanten Rudolf Freudenberg.

Gerda Freudenberg, geb. Vorster.

Besonderen Dank schulde ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Thannhauser für die Überlassung des Themas. Ebenso bin ich Herrn Privatdozent Dr. Krause zu Dank verpflichtet für vielerlei Anregungen, sowie für die Übernahme des Referates.